

Journal of Organometallic Chemistry, 367 (1989) 85–93
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in The Netherlands
JOM 09683

Synthèse asymétrique d'alcools benchrotréniques par voie microbiologique

Jeannine Gillois, Gérard Jaouen *

U.A. 403, E.N.S.C.P., 11, rue P. et M. Curie, 75232 Paris Cedex 05,

Didier Buisson et Robert Azerad

U.A. 400, Université R. Descartes, 45, rue des Saints Pères, 75270 Paris Cedex 06 (France)

(Reçu le 23 novembre 1988)

Abstract

The reduction of alkyl aryl ketones-Cr(CO)₃ with baker's yeast has been carried out in some instances, gives complexed alcohols in high enantiomeric excesses (e.g. (*S*)-Cr(CO)₃C₆H₅CHOHCH₃, ee > 99%) and in good yields. The microorganism is also able to differentiate the various metallocenic chiralities as shown with tetralone-Cr(CO)₃.

Résumé

La réduction des alkyl aryl cétones-Cr(CO)₃ par la levure de boulanger conduit, dans certains cas, aux alcools complexés avec de bons rendements chimiques et un excès énantiomérique élevé (par exemple, (*S*)-Cr(CO)₃CHOHCH₃ ee > 99%).

Ce microorganisme s'est également révélé capable de dédoubler une chiralité métallocénique comme le montre l'étude de la tétralone-Cr(CO)₃.

Introduction

La synthèse de composés chiraux a toujours suscité un grand intérêt, notamment dans l'élaboration de produits possédant une activité pharmacologique [1]. Cependant, l'obtention de synthons d'une grande pureté optique présente souvent de nombreuses difficultés, à la fois dans la mise en oeuvre proprement dite et dans le processus de dédoublement.

De nombreuses publications font état de la réduction énantiosélective des composés carbonylés et en particulier, des cétones qui font l'objet de la présente étude. Dans ce contexte, l'emploi de réactifs organométalliques modifiés, tels des hydrures d'alcoxyaluminium et de lithium contenant un radical chiral, a été décrit dans la

littérature. Le radical chiral peut être soit un alcaloïde [2], soit un alcool contenant des centres asymétriques [3], soit un radical binaphtyle possédant une chiralité axiale [4]. Ces méthodes sont souvent difficiles à mettre en oeuvre: les rendements chimiques et la stéréosélectivité dépendent étroitement de l'âge du réactif, du solvant employé et, plus généralement, des conditions opératoires telles que la température ou la vitesse d'addition du réactif. Dans le cas de la réduction de l'acétophénone 1, l'excès énantiomérique du composé obtenu n'excède pas 95%.

La réduction microbiologique de cette cétone et des composés apparentés par la levure de boulangerie [5,6,7,8] ou d'autres microorganismes [9,10] est utilisée depuis environ cinquante ans. Les rendements chimiques restent assez médiocres (5 à 45%) tandis que la pureté optique n'atteint que 90% dans les cas les plus favorables. Une amélioration relative de ces résultats a été obtenue par modification du substrat à l'aide de la substitution du noyau aromatique [11].

Quelques dédoublements de mélanges racémiques de composés organométalliques ont été réalisés grâce à des systèmes biologiques: citons celui du triglycinato-1,2,4 cobalt(III) par *Proteus vulgaris* [12], la purification du produit étant achevée par cristallisation fractionnée, ainsi que la résolution enzymatique par l'estérase de foie de porc de l'éthoxy-2 carbonyl butadiène-1,3 fer tricarbonyle [13] avec un excès énantiomérique de 98% après recristallisation, le rendement chimique de cette réaction n'atteignant que 40%. Quelques rares exemples de réductions énantiosélectives ont aussi été décrits dans la littérature: réduction de ferrocènes [14,15] ou de dérivés carbonylés-chrome tricarbonyle [16,17].

Notre propos est d'analyser comment la réduction microbiologique simple de complexes alkyl aryl cétones chrome tricarbonyle peut conduire, dans certains cas, à la formation d'alcools optiquement purs présentant un intérêt synthétique [18]. Cette approche autorise aussi le dédoublement d'une chiralité plane métallo-cénique. Ce travail développe et complète les résultats d'une communication préliminaire [16].

Résultats et discussion

Les caractéristiques physicochimiques des produits correspondent à celles fournies dans la littérature [19,20,21,22].

Les réductions ont été effectuées dans deux conditions, soit dans l'eau, soit dans un tampon phosphate de potassium 0.15 M pH 7.0. Les composés organométalliques ont été ajoutés en solution dans un volume minimum d'éthanol.

Le suivi des cinétiques a été effectué par analyse chromatographique en phase gazeuse (CPG) après décomplexation. Les puretés optiques ont également été déterminées par CPG.

Vitesse de réduction; effets stéréoélectroniques

Le groupement $\text{Cr}(\text{CO})_3$ greffé, volumineux, accroît l'encombrement de l'entité aromatique. Or ce dernier qui est souvent un facteur limitant dans les vitesses de réaction, peut intervenir à deux niveaux dans les biotransformations utilisant des microorganismes entiers. Il peut, en effet, gêner le passage de la molécule à travers la membrane cellulaire et/ou empêcher le substrat d'être reconnu par le site actif de l'enzyme. Mais il possède d'autre part, un effet globalement attracteur, dû principalement à la diminution importante de la densité électronique du noyau aromatique

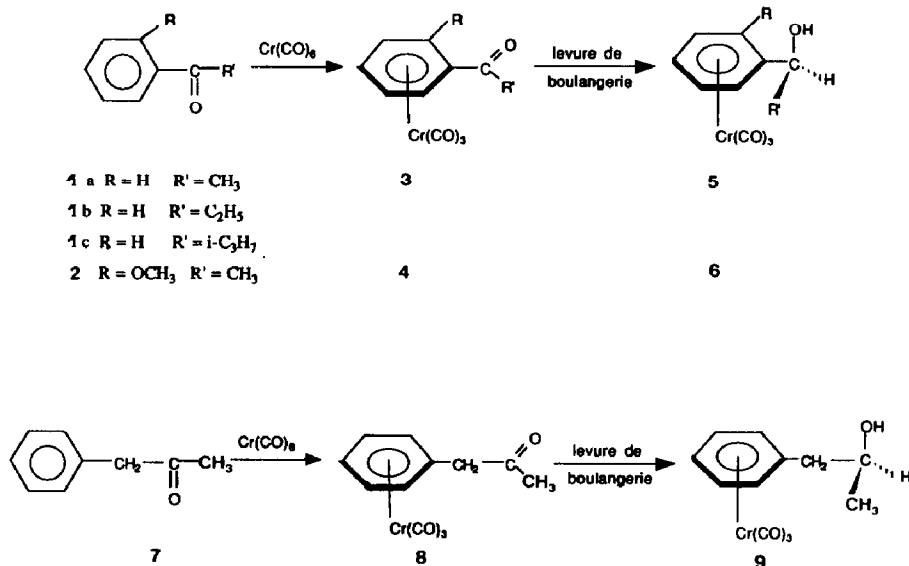


Schéma 1

[23]. Il nous a semblé intéressant de voir comment ce double effet se manifestait dans un domaine jusqu'alors inexploré, celui des réductions microbiologiques des alkyl aryl cétones- $\text{Cr}(\text{CO})_3$.

Les réductions réalisées figurent aux Schémas 1 et 2, et les résultats obtenus se trouvent dans les Tableaux 1 et 2.

Les résultats du Tableau 1 montrent que la réduction de ces molécules est possible, notamment dans le cas de l'acétophénone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (3a) (Schéma 1). Cependant un allongement de la chaîne alkyle diminue la vitesse de la réaction (3b, R = C₂H₅) et l'inhibe si le carbone situé en α du centre réactionnel est trisubstitué (3c, R = i-C₃H₇). On constate aussi que les rendements en alcool sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus pour les cétones non complexées. Il semble donc que l'encombrement supplémentaire dû au $\text{Cr}(\text{CO})_3$ affecte moins la réduction que celui de la chaîne alkyle.

Tableau 1

Réduction des alkyl aryl cétones par la levure de boulangerie

Substrats	Temps (jours)	Alcool (%)	Excès énantiomérique
Acétophénone (1a)	7	68	95
Acétophénone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (3a)	1	100	> 99
Acétophénone- $\text{Cr}(\text{CO})_2\text{PPh}_3$	4	0	-
Propiophénone (1b)	6	48	87
Propiophénone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (3b)	23	21	88
Isobutyrophénone (1c)	8	0	-
Isobutyrophénone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (3c)	8	0	-
Triméthyl-2,4,6 acétophénone	4	0	-
Triméthyl-2,4,6 acétophénone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$	4	0	-
Méthyl benzyl cétone (7)	1	100	> 99
Méthyl benzyl cétone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (8)	4	86	80

Cette observation confirme les résultats de MacLeod et coll. [6] qui ont montré que les phényl alkyl cétones sont réduites de plus en plus difficilement lorsque la chaîne alkyle s'allonge de CH₃ à i-C₃H₇. Par contre, d'autres auteurs ont substitué, notamment par des halogènes, le noyau aromatique de l'acétophénone sans que l'effet stérique inhibe la réduction [7,8,11].

On voit que la fixation du greffon Cr(CO)₃ n'inhibe pas la pénétration dans la cellule. Des résultats analogues ont été obtenus avec des hormones stéroïdes chrome tricarbonyle se fixant sur leur récepteur contenu dans des cellules MCF7 [24]. Il a été montré, en outre, que pour les molécules de cette série, l'adjonction du groupe Cr(CO)₃ rend la molécule plus lipophile [25].

Une modification du groupe Cr(CO)₃ en Cr(CO)₂PPh₃ dans la complexation de l'acétophénone inhibe complètement la réduction. Le ligand PPh₃ est plus encombrant qu'un carbonyle et de plus possède un effet électrodonneur qui rend le greffon Cr(CO)₂PPh₃ globalement donneur. Il défavorise donc la réduction [26].

Au contraire, le groupe Cr(CO)₃, ainsi qu'il a été montré, est attracteur; il active le carbonyle et facilite la réduction [23]. Nos résultats sont nets à cet égard, et confirment cet état de fait. Par exemple, l'acétophénone-Cr(CO)₃ (**3a**) est totalement réduite en 24 h alors que la cétone non complexée **1a** requiert un temps de réaction beaucoup plus long.

Pour confirmer cet effet favorable de la complexation nous avons étudié la réduction de la méthyl benzyl cétone **7**. Dans ce cas, le carbonyle n'étant pas conjugué avec le noyau phényle, l'influence électronique de Cr(CO)₃ doit être faible. Les résultats sont en accord avec cette hypothèse; la cétone libre est réduite plus rapidement que le substrat complexé dans lequel seul l'effet stérique se manifeste.

Le Tableau 2 qui indique les résultats obtenus pour des substrats dont le noyau aromatique est substitué en position *ortho*, montre qu'il en est de même pour ces molécules. En effet, on observe ici une réduction alors que les cétones libres sont peu réduites, que ce soit par la levure de boulangerie [7,16] ou par d'autres levures [10].

Un autre facteur intervient dans le cas de l'indanone (**10a**) et de la tétralone (**10b**), c'est l'effet inducteur donneur du CH₂ en position *ortho*. Celui-ci contribue à rendre difficile la réduction du carbonyle [26]. Le fait que l'on observe une

Tableau 2

Réduction par la levure de boulangerie des cétones monosubstituées

Substrats	Temps (jours)	Alcool (%)	Excès énantiomériques		
			cétone restante	alcools	
				<i>endo</i>	<i>exo</i>
Indanone (10a)	6	5	–	–	–
Indanone-Cr(CO) ₃ (11a)	6	52 ^a	25	51	71
Tétralone (10b)	13	8	–	–	–
Tétralone-Cr(CO) ₃ (11b)	13	19 ^b		83	
	13	52 ^c		92	
<i>o</i> -Methoxy acétophénone-Cr(CO) ₃ (4)	9	25		15	

^a *Endo*: 47%, *exo*: 5%. ^b Incubation dans H₂O. ^c Incubation dans tampon pH 7.0; 0.15 M.

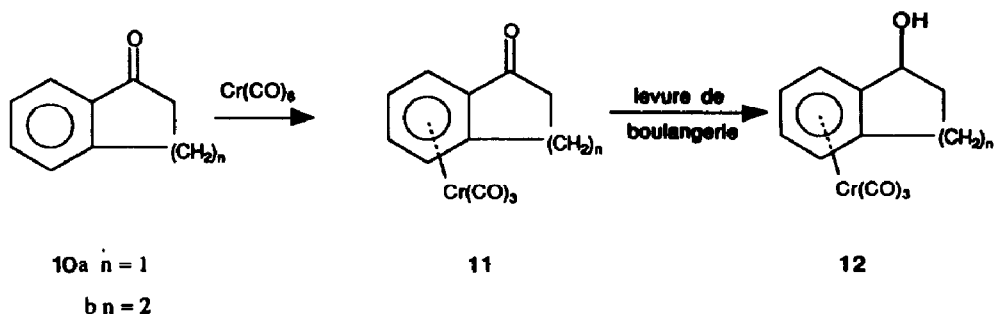


Schéma 2

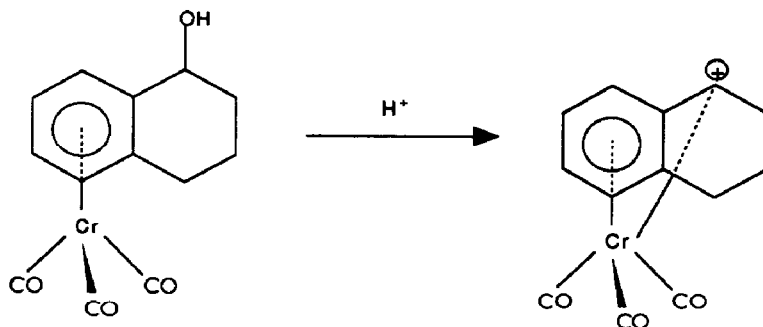


Schéma 3

réduction indique que l'effet attracteur du $Cr(CO)_3$ est suffisant pour renverser la tendance. Il en est de même pour l'*o*-méthoxy acétophénone- $Cr(CO)_3$ (4) réduite avec un rendement de 25% en neuf jours, alors que la *p*-méthoxy acétophénone libre (où seuls les effets électroniques interviennent) n'est pas réduite. Ceci confirme les résultats de la littérature, à savoir que la vitesse de réduction des acétophénones substituées en position *para* (afin d'éliminer l'effet d'encombrement) décroît lorsque les substituants ont un effet donneur et augmente lorsqu'ils sont attracteurs [7,8].

En revanche la complexation ne permet pas la réduction de la triméthyl-2,4,6 acétophénone. Dans ce cas l'effet donneur des trois méthyles s'ajoute à l'encombrement des deux substituants en position *ortho* de la fonction cétone.

Enfin nous avons noté une amélioration de la réduction et des rendements en travaillant en milieu tamponné à pH 7. En particulier, dans le cas de la tétralone- $Cr(CO)_3$ (11b) pour laquelle la cinétique est lente, l'acidification du milieu jusqu'à pH 4 au cours de l'incubation entraîne la formation de produits secondaires. Ceux-ci proviennent probablement de la formation intermédiaire d'un carbocation stabilisé (Schéma 3) puisqu'ils ne sont pas observés lors de la réduction de la cétone libre.

Configuration et pureté optique

La réduction des aryl alkyl cétones C_6H_5COR ($R = Me, Et, n-Pr, n-Bu$) par la levure de boulangerie [6] donne des alcools optiquement actifs de configuration *S* avec des excès énantiomériques variant de 70 à 90%. Cette configuration indique



Règle de Prelog

(L) : substituant le plus encombrant

(S) : substituant le moins encombrant

Schéma 4

que la réduction se fait avec la même stéréochimie que celle observée par Prelog avec l'alccool déshydrogénase de *Curvularia falcata* [28] (règle de Prelog, Schéma 4).

Quelque soit la longueur de la chaîne alkyle, le substituant le plus encombrant demeure le noyau phényle. Il était donc probable que la réduction des complexes- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ étudiés conduise aux alcools de même configuration. Cependant, l'augmentation de la différence d'encombrement entre les deux substituants des cétones laissait espérer une amélioration dans la stéréospécificité de la réaction. Dans le cas de la réduction de l'acétophénone libre, on observe dans la littérature [6,7,8] des disparités dans les valeurs obtenues pour le (*S*)-phényl-1 éthanol ($69\% < ee < 90\%$).

Dans les conditions opératoires utilisées, le (*S*)-alcool provenant de la réduction de **1a**-cétophénone la possède une bonne pureté optique ($ee\ 92\%$). Cependant la complexation de **1a**-cétone entraîne une augmentation significative de l'excès énantiomérique du (*S*)-phényl éthanol obtenu ($ee > 99\%$).

Par contre, la complexation de la propiophénone (**1b**) ne conduit pas aux mêmes résultats. Les puretés optiques des (*S*)-alcools sont identiques pour les produits complexé et non complexé ($ee\ 87\%$). Un résultat surprenant a été observé lors des réductions des méthylbenzyl cétones. L'alccool obtenu à partir du composé non complexé **7** présente une meilleure pureté optique ($ee\ 99\%$) que celle de l'alccool complexé **9** ($ee\ 81\%$).

Lorsque les produits complexés possèdent une chiralité plane par suite de la substitution en position *ortho* du noyau phényle (indanone, tétralone et *o*-méthoxy acétophénone), deux composantes stéréochimiques doivent être analysées: d'une part, la stéréochimie de la réduction du carbonyle et d'autre part l'influence de la chiralité plane métallocénique (Schéma 5).

La réduction de l'indanone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**11a**) conduit, dans un milieu non tamponné aux deux alcools *endo*(1*S*) et *exo*(1*S*) avec des puretés optiques relativement faibles (respectivement 51 et 71%). Nous avons déterminé la pureté optique de la cétone résiduelle après réduction au moyen de NaBH_4 qui donne exclusivement le produit *endo* [18,28] (Schéma 6). Après décomplexation et dérivation en isopropyl uréthane, l'analyse chromatographique sur phase chirale indique que l'indanol ainsi obtenu est de configuration (*1R*)-*endo* avec un excès énantiomérique de 25% correspondant à celui de la cétone complexée résiduelle.

Le faible excès énantiomérique de cette cétone montre que les deux énantiomères à chiralité plane peuvent être réduits, même s'ils le sont à des vitesses différentes.

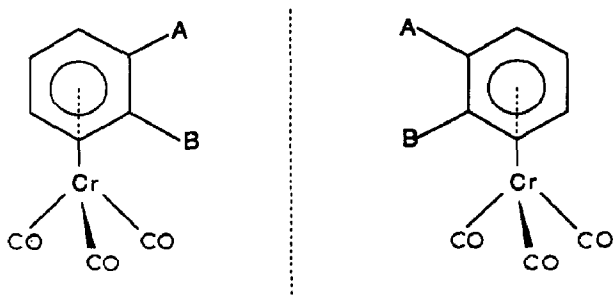


Schéma 5

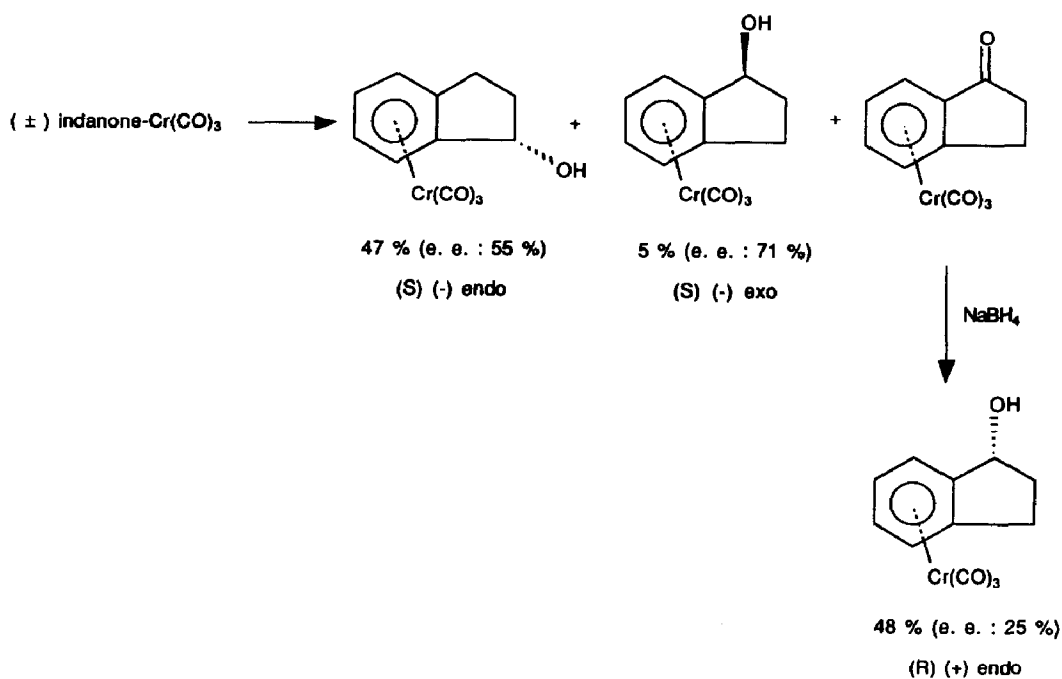


Schéma 6

Lors de la réduction de la tétralone- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**11b**) nous n'avons pas observé la formation de produit *exo*; l'alcool (1*S*)-*endo* obtenu présente une bonne pureté optique. Celle-ci est meilleure lorsque l'on travaille dans le milieu tamponné à pH 7 (ee 92% au lieu de 83% en milieu non tamponné). Ceci laisse supposer une bonne pureté optique pour la cétone résiduelle, laquelle n'a pu être analysée.

Conclusion

Cette étude confirme la possibilité d'effectuer la réduction microbologique des alkyl aryl cétones- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ de façon simple, parfois plus rapidement que les ligands libres et souvent avec de meilleurs excès énantiomériques. Dans certains cas, un dédoublement de chiralité plane peut être obtenu. Ces complexes présentent un intérêt synthétique certain comme le montre leur utilisation dans la réaction de Ritter [18] (Schéma 7).

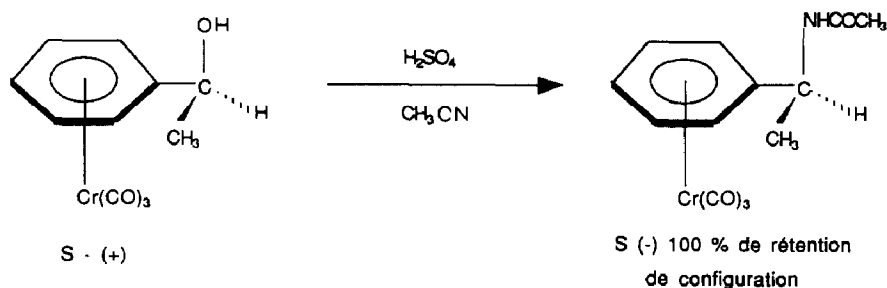


Schéma 7

Dans cette perspective, nous envisageons d'appliquer cette méthode à d'autres complexes organométalliques préparés au laboratoire et pouvant être le point de départ ou des intermédiaires dans la réalisation de synthèses de composés chiraux.

Partie expérimentale

Les alkyl aryl cétones- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ ont été préparées suivant la méthode de Pauson et Mahaffy [29] avec des rendements voisins de 90% à partir des cétones non complexées commerciales (à part la triméthyl-2,4,6 acétophénone, donnée par J. d'Angelo).

Les chromatographies sur silice ont été effectuées sur couche mince (CCM) sur plaques Whatman (Silicagel 60A MF6K) et sur colonne (silice Merk 60H).

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées d'une part, sur colonne capillaire polaire DB Wax 30 (gaz porteur He, 1 bar) montée sur un appareil Shimadzu GC-8A, et d'autre part sur une colonne capillaire chirale (Chrompack XE-60 S-valine-S- α -phényléthylamide, 25 m \times 0.25 mm) montée sur un appareil Varian 3700.

Les points de fusion ont été pris sur appareil Köfler.

Les spectres RMN et IR ont été enregistrés respectivement sur Bruker WM 250 et Bomem Michelson 100.

Le polarimètre utilisé est un Perkin-Elmer 241.

La levure commerciale a été lavée deux fois, soit dans l'eau soit dans un tampon phosphate de potassium 0.15 M pH 7 et centrifugée 10 min à 2500 t/min. A une suspension de 10 g de levure (poids frais) dans 100 ml d'eau ou de tampon contenant 5 ml d'une solution de glucose à 50%, on ajoute progressivement une solution de substrat (0.4 mmole d'alkyl aryl cétone chrome tricarbonyle ou de cétone libre) dans l'éthanol absolu (5 ml). L'incubation est agitée à 30 °C; des additions de glucose sont effectuées toutes les 48 h.

Des prélèvements de 1 ml sont extraits avec 0.3 ml d'acétate d'éthyle pour analyser l'avancement de la réduction, d'une part en CCM (éluant cyclohexane/éther 6/4), qui permet de vérifier la non décomplexation, et d'autre part en CPG après décomplexation par exposition à la lumière directe du soleil.

En fin de réaction, la suspension est extraite par 3 \times 75 ml d'un mélange éther/acétate d'éthyle 1/1. La purification des produits est effectuée par chromatographie sur plaque préparative ou sur colonne de silice.

Les puretés optiques des alcools ont été mesurées sur les produits décomplexés selon les deux méthodes suivantes. L'*o*-méthoxy phényl méthyl carbinol et le benzyl

méthyl carbinol ont été estérifiés par le chlorure de l'acide (*S*)-acétyl lactique [30] dans l'éther en présence de pyridine et analysés en CPG sur colonne DB Wax 30. Les autres alcools ont été dérivé par l'isocyanate d'isopropyle avant CPG sur colonne chirale [31].

Le benzyl méthyl carbinol-Cr(CO)₃ a été cristallisé dans un mélange éther/pentane. F: 70 °C; [α]_D²⁰ + 21° (*c* 1.5 CHCl₃); IR: ν (CO) 1950, 1891, 1861 cm⁻¹; RMN (CDCl₃); δ 0.87 (d, CH₃), 2.01 (m, CH₂), 3.59 (m, CH), 4.84–4.97 (complexe aromatique) ppm.

Remerciements

Nous tenons à remercier tout particulièrement B. Malézieux pour son assistance technique.

Bibliographie

- 1 J.D. Morrison et H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reaction*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1970.
- 2 I. Jacquet et J.P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1974) 2065.
- 3 S. Yamaguchi et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 1870; S. Yamaguchi, H.S. Mosher et A. Pohland, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 9254.
- 4 R. Noyori, I. Tomino et Y. Tamimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 3129.
- 5 P.A. Levene et A. Walti, *Org. Synth.*, Vol. collectif II, (1943) 545.
- 6 R. MacLeod, H. Prosser, L. Fikentscher, J. Lanyi and H. Mosher, *Biochemistry*, 3 (1964) 838.
- 7 O. Cervinka and L. Hub, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 31 (1966) 2615.
- 8 G. Eichberger, K. Faber and H. Griengl, *Monatsh. Chem.*, 116 (1985) 1233.
- 9 K. Kabuto, M. Imuta, E.S. Kempner and H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 2357.
- 10 M. Imuta, K. Kawai et H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 3352; M. Kasai et H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 712.
- 11 K. Nakamura, K. Ushio, S. Oka and A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 3979.
- 12 R.D. Gillard, J.R. Lyons et C. Thorpe, *J. Chem. Soc. Dalton*, (1972) 1574.
- 13 W. Alcock, D.H.G. Crout, C.H. Henderson et S.E. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1988) 740.
- 14 A. Ratajczak, B. Misterkiewicz, *Chem. Ind. (London)*, (1976) 902.
- 15 V.I. Sokolov, L.L. Troitskaya and T.I. Rozhkova, *Gazz. Chem. Ital.*, 117 (1987) 525.
- 16 J. Gillois, D. Buisson, R. Azerad et G. Jaouen, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1988) 1224.
- 17 S. Top, G. Jaouen, J. Gillois, C. Baldoli et S. Maiorana, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1988) 1284.
- 18 S. Top et G. Jaouen, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 78.
- 19 G. Jaouen et A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 4667.
- 20 J. Besançon, G. Tainturier et J. Tirouflet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1971) 184.
- 21 A. Meyer, G. Jaouen et R. Dabard, V^{ème} Congrès de Chimie Organo-Métallique,, Moscou, 1971.
- 22 A. Meyer, *Ann. Chim.*, 8 (1973) 397.
- 23 M.F. Semmelhack, *Ann. New York Acad. Sci.*, 295 (1977) 37.
- 24 G. Leclercq, communication personnelle.
- 25 A. Vessières, S. Top, A.A. Ismail, I.S. Butler et G. Jaouen, *Biochemistry*, 27 (1988) 6659.
- 26 G. Jaouen et G. Simonneaux, *J. Organomet. Chem.*, 61 (1973) 239.
- 27 V. Prelog, *Pure Appl. Chem.*, 9 (1964) 119.
- 28 G. Jaouen, B. Caro and J.-Y. Le Bihan, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 274 (1972) 902.
- 29 C.A.L. Mahaffy and P.A.L. Pauson, *Inorg. Synth.*, 19 (1979) 154.
- 30 A. Mosandl, M. Gessner, C. Günther et G. Singer, *J. High Resolution Chromatogr. and Chromatogr. Commun.*, 10 (1987) 67.
- 31 W.B. König, I. Benecke and S. Sievers, *J. Chromatogr.*, 238 (1982) 427.